



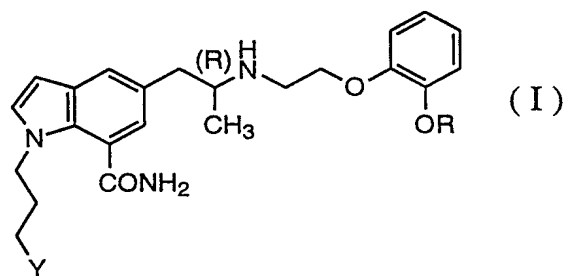
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 209/08, A61K 31/40</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/43652</p> <p>(43) 国際公開日 1999年9月2日(02.09.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00732</p> <p>(22) 国際出願日 1999年2月19日(19.02.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/90572 1998年2月27日(27.02.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 北澤牧雄(KITAZAWA, Makio)[JP/JP] 〒399-0011 長野県松本市寿北2-2-6 Nagano, (JP) 山口敏章(YAMAGUCHI, Toshiaki)[JP/JP] 〒390-0851 長野県松本市大字島内3868-1 フレグランスコンサートA102 Nagano, (JP) 宮田廣志(MIYATA, Hiroshi)[JP/JP] 〒390-0316 長野県松本市大字原453-1 Nagano, (JP) 味澤幸義(AJISAWA, Yukiyoishi)[JP/JP] 〒394-0044 長野県岡谷市湊4-17-1 Nagano, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: INDOLE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME</p> <p>(54)発明の名称 インドール誘導体および当該誘導体を含有する医薬品組成物</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Indole derivatives represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof which have a remarkable and long-lasting effect of lowering ocular tension and thus are useful as drugs for lowering ocular tension. In said formula, R represents ethyl or 2,2,2-trifluoroethyl; Y represents hydroxy or pivaloyloxy; and the carbon atom marked with (R) means one having the R-configuration.</p>		

# (57)要約

本発明は、顕著かつ持続的な眼圧低下作用を有し、眼圧低下剤として有用な、  
一般式



(式中のRはエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、Yは水酸基またはピバロイルオキシ基、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関するものである。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサオ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TR	トルコ
CA	カナダ	HR	クロアチア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MX	メキシコ	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

## 明細書

インドール誘導体および当該誘導体を含有する医薬品組成物

## 5     [技術分野]

本発明は、医薬品として有用である新規なインドール誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩に関するものである。

## [背景技術]

10     これまで眼圧降下剤として使用されている化合物としては、マレイン酸チモール、イソプロピルウノプロストン等が知られている。

また、最近これらの化合物とは全く異なる  $\alpha_1$ -アドレナリン受容体遮断作用（以下単に  $\alpha_1$  遮断作用という）を有する塩酸ブナゾシンが緑内障治療剤として開発され、注目を集めている。しかしながら、塩酸ブナゾシンは元来高血圧治療剤  
15     として開発されたものであり、その為、血圧に対する作用が強く、低血圧あるいは起立性貧血などの副作用を惹起することが懸念されるものである。

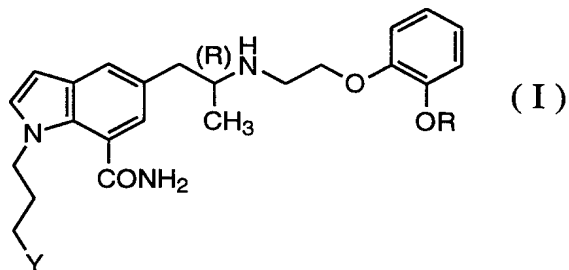
眼圧降下剤は、最も一般的には点眼剤として局所に投与されるが、この場合でも血液を通じて全身に分布し、全身的な作用を発現することが予想される。従って、局所投与剤であっても予想される全身的な副作用ができるだけ少ないことが  
20     望まれる。

また、できるだけ局所においてのみ作用するように、投与後速やかに眼内に取り込まれ、しかも持続的に作用するものが最も好適である。

以上の事から、眼圧降下剤としては、強い眼圧低下作用を有し、低血圧あるいは起立性貧血などの副作用の発現が少なく、しかも点眼後速やかに眼内に取り込まれ、持続的に作用する特性を示すものが最も推奨される。  
25

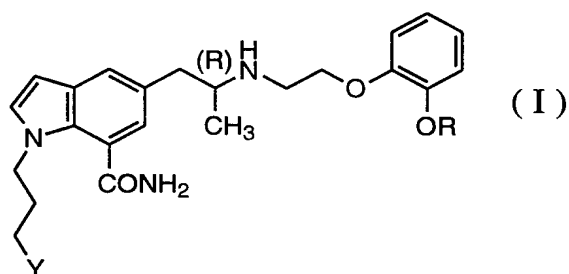
## [発明の開示]

本発明は、一般式



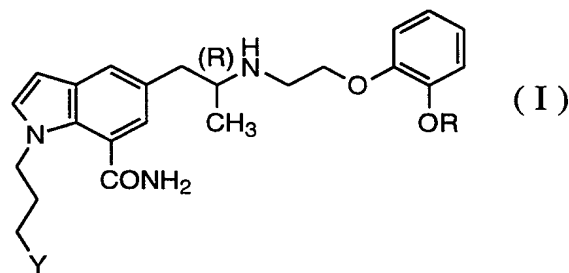
- (式中のRはエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、Yは水  
 酸基またはピバロイルオキシ基、但し、Rが2, 2, 2-トリフルオロエチル基  
 である場合、Yはピバロイルオキシ基であり、(R) が付された炭素原子はR配  
 置の炭素原子を示す) で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容さ  
 れる塩に関するものである。

本発明は、一般式



- (式中のRはエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、Yは水  
 酸基またはピバロイルオキシ基、但し、Rが2, 2, 2-トリフルオロエチル基  
 である場合、Yはピバロイルオキシ基であり、(R) が付された炭素原子はR配  
 置の炭素原子を示す) で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容さ  
 れる塩からなる医薬品組成物に関するものである。

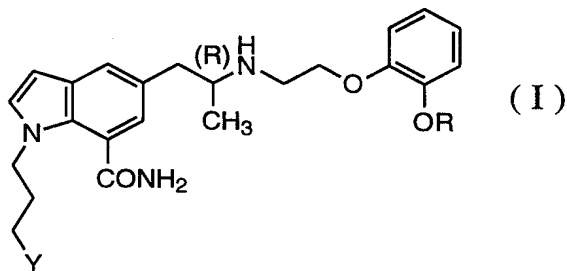
本発明は、一般式



- (式中のRはエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、Yは水  
 酸基またはピバロイルオキシ基、(R) が付された炭素原子はR配置の炭素原子

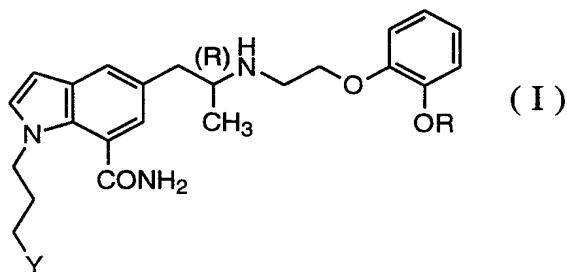
を示す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する眼圧降下剤に関するものである。

本発明は、一般式



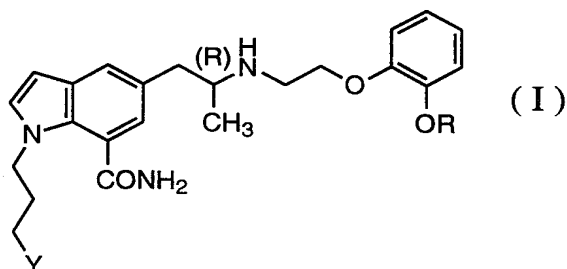
- 5 (式中のRはエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、Yは水酸基またはピバロイルオキシ基、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する緑内障または高眼圧症の予防または治療剤に関するものである。

- 10 本発明は、一般式



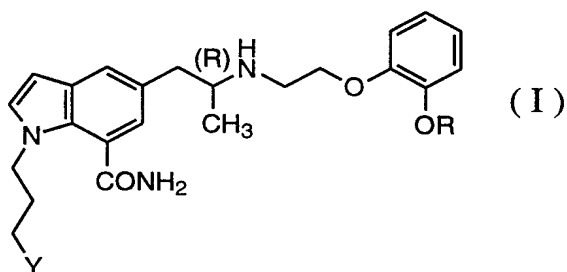
- 15 (式中のRはエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、Yは水酸基またはピバロイルオキシ基、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することによる緑内障または高眼圧症の予防または治療方法に関するものである。

本発明は、一般式



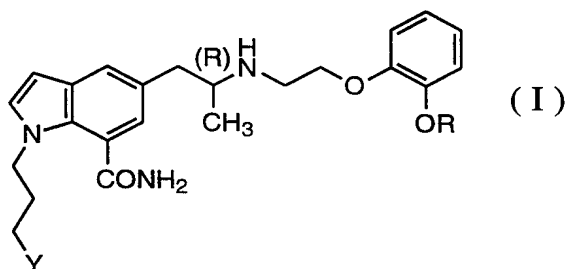
(式中のRはエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、Yは水  
 酸基またはピバロイルオキシ基、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子  
 を示す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の緑内  
 5 障または高眼圧症の予防または治療用の製剤の製造のための使用によるに關す  
 るものである。

本発明は、一般式



(式中のRはエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、Yは水  
 10 酸基またはピバロイルオキシ基、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子  
 を示す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の緑内  
 障または高眼圧症の予防または治療剤としての使用に關するものである。

更に、本発明は、一般式



(式中のRはエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、Yは水  
 15 酸基またはピバロイルオキシ基、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子  
 を示す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を薬剤

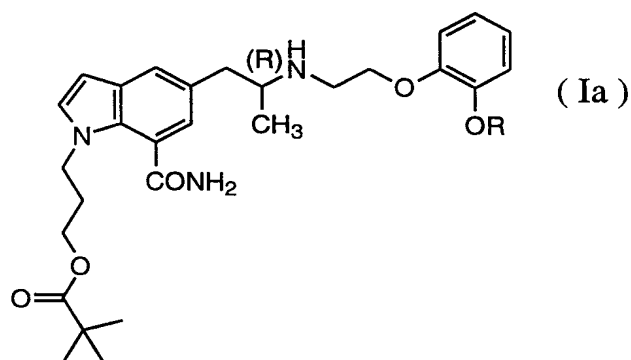
の有効成分として使用することを特徴とする緑内障または高眼圧症の予防または治療用の薬剤の製造方法に関するものである。

[発明を実施するための最良の形態]

- 5 本発明者らは、低血圧あるいは起立性貧血などの副作用の発現が少なく、しかも眼内移行率が高く、持続的かつ強力な  $\alpha_1$  遮断作用を有する薬剤を見出すべく研究を重ねた結果、選択的な尿道筋収縮抑制作用を有し、血圧に対し影響の少ない排尿困難症治療剤として先に開発されたインドール誘導体（特開平 7-330726 号公報）の中の化合物の 1 つの (R)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-
- 10 5-[2-[[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-カルボキサミド（以下化合物 A という）および (R)-5-[2-[[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-7-カルボキサミド（以下化合物 B という）の塩酸塩が塩酸ブナゾシンの
- 15 約 70 倍以上という極めて強い  $\alpha_1$  遮断作用を示し、しかも低血圧あるいは起立性貧血などの副作用の発現が少なく、一旦、眼内に移行した後は排出が遅く、持続性が期待され、好適な眼圧降下剤となり得ることを見出した。

さらに、本発明者らは、化合物 A および化合物 B は角膜等の膜透過性が低いため、膜透過性が高く、しかも透過後に速やかに膜透過性の低い化合物 A または化合物 B に変換される誘導体を見出すべく検討を重ねた結果、驚くべきことに、一

20 般式、



（式中の R はエチル基または 2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、(R)

が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示す)で表されるピバル酸エステル誘導体が極めて高い膜透過性を示し、透過後には加水分解酵素により速やかに膜透過性の低い化合物Aまたは化合物Bに変換され、しかも通常の点眼剤の形態である水溶液の状態では極めて安定であることを見出し、本発明を成すに至った。

5 即ち、本発明者らは、化合物Aおよび化合物Bが強力な $\alpha_1$ 遮断作用を有しており、眼圧降下剤として好適な化合物であることを見出した。しかしながら、これらの化合物は角膜透過性が悪く、そのままの形で点眼剤として局所投与した場合、低い房水中薬物濃度しか得られなかった。それ故、投与形態が点眼剤である場合でも房水中で十分な薬物濃度を獲得できる方法を見出すべく鋭意検討を行った。

10 本発明者らは、角膜透過時または房水中で化合物Aまたは化合物Bに容易に変換され、作用効果を速やかに発現することができる化合物Aまたは化合物Bの誘導体を見出すべく、種々の誘導体に変換して、その血中における化合物Aまたは化合物Bへの変換率を経時的に測定し、体内の加水分解酵素による分解容易性を調べた。その結果、例えば、化合物Aの各種カルボン酸エステル誘導体の30分  
15 経過後の血中における化合物Aへの変換率は、相当する2-エチル酪酸エステル誘導体が約12%、相当する2,2-ジメチル吉草酸エステル誘導体が約4%、相当する $\alpha$ , $\alpha$ -ジメチルフェニル酢酸エステル誘導体が約2%、相当する2,2-ジメチル酪酸エステル誘導体が約6%と極めて低いのに対し、相当するピバル酸エステル誘導体は、30分経過後で既に約67%が化合物Aに変換され、2  
20 時間経過後ではその殆どが化合物Aに変換されるという驚くべき知見を得た。このように、本発明の前記一般式(Ia)で表されるピバル酸エステル誘導体が、その他のカルボン酸エステル誘導体とは異なり、角膜または房水中の体内加水分解酵素で化合物Aまたは化合物Bに非常に変換され易い特異な化合物であることを見出した。

25 次に、このピバル酸エステル誘導体の角膜透過性を確認すべく、家兎を用いて点眼後の房水中での薬物濃度を経時的に測定した。例えば、化合物Bのピバル酸エステル誘導体の塩酸塩を点眼した場合の化合物Bの房水中薬物濃度は、20分経過後で化合物Bの塩酸塩を点眼した場合の約70倍であり、2時間経過後では約27倍であった。このように、本発明の前記一般式(Ia)で表されるピバル

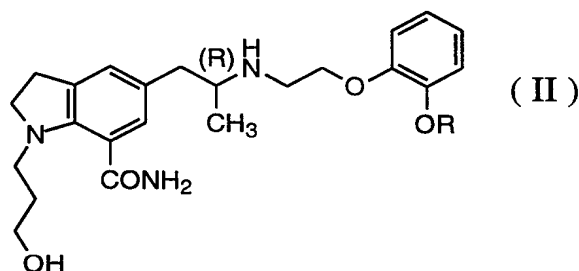


酸エステル誘導体は、角膜透過性が非常に優れた化合物であり、また、持続的な作用を発揮することができる化合物である。

しかも、上記試験において、化合物Bのピバル酸エステル誘導体は、角膜透過時又は房水中において速やかに化合物Bに変換され、20分経過後の段階で既に房水中において全く検出されなかった。即ち、本発明の前記一般式(I a)で表されるピバル酸エステル誘導体は、角膜透過性が迅速かつ良好で、しかも速やかに化合物Aまたは化合物Bに変換される特性を有しており、化合物Aまたは化合物Bの作用効果を確実かつ速やかに発現させることができる極めて好適な化合物である。事実、家兎を用いた実験において、前記一般式(I a)で表されるピバル酸エステル誘導体が非常に強力かつ持続的な眼圧低下作用を示すことが確認された。従って、前記一般式(I a)で表されるピバル酸エステル誘導体は、緑内障ないし高眼圧症の予防または治療用の点眼剤として有用性が極めて高い化合物である。

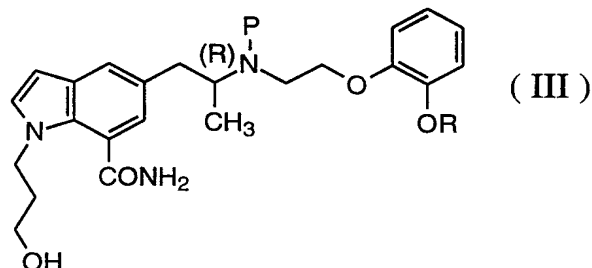
さらに、本発明の前記一般式(I a)で表されるピバル酸エステル誘導体は、点眼剤としての安定性においても、高温下でも殆ど分解が起きず、極めて安定な化合物である。例えば、化合物Aのピバル酸エステル誘導体は、水溶液中、40℃にて約1ヵ月放置した結果、僅か0.1%程度が化合物Aに分解されるだけであり、70℃でも同様に1.1%程度が化合物Aに分解するだけである。このように、本発明の前記一般式(I a)で表されるピバル酸エステル誘導体は、水溶液中の安定性が極めて高い化合物であり、当該化合物を含有する点眼剤は長期保存性に優れている。従って、本発明の前記一般式(I a)のピバル酸エステル誘導体は、点眼剤としての局所適用に非常に適した化合物である。

本発明の前記一般式(I)で表されるインドール誘導体は、例えば、一般式



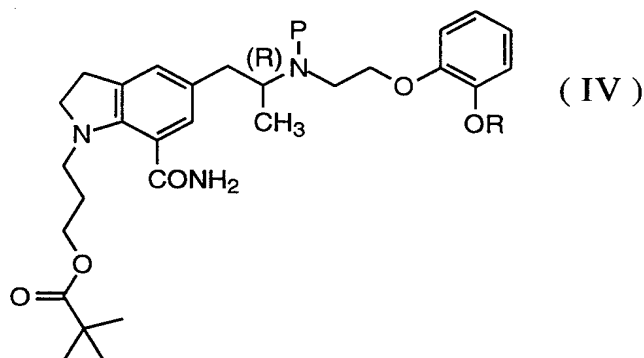
(式中のRおよび(R)が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ)で表され

るインドリン誘導体の第二級窒素原子を常法に従い *tert*-ブトキシカルボニル基等の保護基を用いて保護した後、パラジウム炭素等の金属触媒およびギ酸アンモニウム の存在下、インドリン環を酸化し、一般式



- 5 (式中の P は窒素原子の保護基であり、R および (R) が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ) で表されるインドール誘導体を製造し、更に、所望に応じピバル酸ハライドと塩基の存在下に反応させた後、上記保護基を常法に従い除去することにより製造することができる。

- また、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の中、前記一般式 (I a) 10 で表されるピバル酸エステル誘導体は、前記一般式 (I I) で表されるインドリン誘導体の第二級窒素原子を常法に従い *tert*-ブトキシカルボニル基等の保護基を用いて保護した後、ピバル酸ハライドと塩基の存在下に反応させ、一般式



- 15 (式中の P、R および (R) が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ) で表されるインドリン誘導体を製造し、パラジウム炭素等の金属触媒およびギ酸アンモニウム の存在下、インドリン環を酸化した後、上記保護基を常法に従い除去することによっても製造することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表されるインドール誘導体は、常法に従い、その

薬理的に許容される塩にすることができる。このような塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、サリチル酸、安息香酸、アジピン酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

本発明の前記一般式 (I) で表されるインドール誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩を実際の治療に用いる場合、点眼剤等による局所投与が好ましいが、種々の投与形態でも適用可能である。点眼剤は一般的に行われる製剤学的手法により適宜調製することができる。例えば、滅菌精製水に本発明の前記一般式 (I a) で表されるピバル酸エステル誘導体を加え、必要に応じ加温して溶解し、防腐剤、等張化剤、pH調整剤などの医薬品添加物を適宜加え溶解後、除塵・除菌ろ過を行うことにより調製することができる。

その投与量は対象となる患者の性別、年齢、体重、症状の度合いなどによって適宜決定することができる。例えば、点眼剤の場合、好ましくは、0.001～0.5%の濃度の溶液を、1日1～3回点眼する。

#### [実施例]

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳しく説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

#### 参考例 1

安息香酸 (R) - 3 - [7-シアノ-5-[2-[ [2-(2-エトキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル] プロピル

炭酸カリウム 32.3 g の蒸留水 120 ml 水溶液に、酢酸エチル 120 ml を加えた後、攪拌下に安息香酸 (R) - 3 - [5-(2-アミノプロピル)-7-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル] プロピル L-酒石酸塩 12.0 g を少しずつ加え、1時間反応させた。反応混合物に酢酸エチルを

加え、抽出後、酢酸エチル層を10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、褐色油状の安息香酸(R)-3-[5-(2-アミノプロピル)-7-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル]プロピル8.98gを得た。

- 5 得られた安息香酸(R)-3-[5-(2-アミノプロピル)-7-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル]プロピル8.98gを*tert*-ブタノール43mlに溶かし、メタンスルホン酸2-(2-エトキシフェノキシ)エチル7.02gと炭酸ナトリウム2.86gを加え、一夜加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、
- 10 酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル及び酢酸エチル/メタノール=100/6)で精製後、得られた油状物をトルエンで共沸し、褐色油状の安息香酸(R)-3-[7-シアノ-5-[2-[[2-(2-エト
- 15 キシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル]プロピル7.46gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.04 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 3H), 1.41 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 3H),  
 2.10-2.20 (m, 2H), 2.42 (dd,  $J=13.6, 6.9\text{ Hz}$ ,  
 20 1H), 2.63 (dd,  $J=13.6, 6.0\text{ Hz}$ , 1H), 2.80-3.10 (m, 5H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.75 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 4.00-4.15 (m, 4H), 4.40-4.50 (m, 2H), 6.85-7.00 (m, 6H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 1H), 8.00-8.10 (m, 2H)
- 25 比旋光度:  $[\alpha]_D^{27} = -14.8^\circ$  ( $c=1.04$ , メタノール)

## 参考例2

(R)-5-[2-[[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール]

ルー 7-カルボニトリル

- 安息香酸 (R) - 3 - [7-シアノ-5- [2- [ [2- (2-エトキシフェ  
ノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール  
1-イル] プロピル 7. 23 g をメタノール 46 ml に溶かした後、水酸化カリ  
5 ウム 1. 54 g を蒸留水 9. 2 ml に溶かした溶液に加え、1 時間加熱還流した。  
反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物に蒸留水 100 ml を加えた後、酢酸エチ  
ルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で  
洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物を  
トルエン 30 ml に溶かし、減圧下にトルエンを留去後、淡褐色油状の (R) -  
10 5 - [2- [ [2- (2-エトキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] -  
1 - (3-ヒドロキシプロピル) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-7-  
カルボニトリル 6. 06 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 05 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 3H), 1. 41 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 3H),  
15 1. 50-1. 90 (m, 1H), 1. 85-2. 00 (m, 2H), 2. 43  
(dd,  $J=13.6, 6.9\text{ Hz}$ , 1H), 2. 63 (dd,  $J=13.6,$   
6. 3 Hz, 1H), 2. 80-3. 10 (m, 5H), 3. 50-3. 60 (m,  
2H), 3. 67 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 3. 75-3. 85 (m, 2  
H), 4. 00-4. 15 (m, 4H), 6. 85-7. 30 (m, 6H)  
20 比旋光度:  $[\alpha]_D^{27} = -19.4^\circ$  ( $c=1.06$ , メタノール)

## 参考例 3

- (R) - 5 - [2- [ [2- (2-エトキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロ  
ピル] - 1 - (3-ヒドロキシプロピル) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インド  
25 ルー 7-カルボキサミド

(R) - 5 - [2- [ [2- (2-エトキシフェノキシ) エチル] アミノ] プ  
ロピル] - 1 - (3-ヒドロキシプロピル) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インド  
ール-7-カルボニトリル 5. 95 g をジメチルスルホキシド 16. 4 ml に溶  
かした後、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 0. 25 ml を加えた。反応混合物に

30%過酸化水素水1.55mlを内温25℃以下に保ちながら加えた後、内温25～30℃で一夜攪拌した。反応混合物に亜硫酸ナトリウム2.39gの蒸留水82ml溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、蒸留水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物を酢酸エチルから再結晶し、(R)-5-[2-[[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール-7-カルボキサミド4.72gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.07 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.37 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.60-1.85 (m, 3H), 2.54 (dd, J=13.6, 6.5 Hz, 1H), 2.68 (dd, J=13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.85-3.10 (m, 6H), 3.19 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.75 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.95-4.20 (m, 4H), 5.70 (br s, 1H), 6.66 (br s, 1H), 6.80-6.95 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 7.16 (s, 1H)  
比旋光度: [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = -15.3° (c=0.98, メタノール)

#### 参考例 4

(R)-N-[2-[7-カルバモイル-1-(3-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール-5-イル]-1-メチルエチル]-N-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル

(R)-5-[2-[[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール-7-カルボキサミド10.9gを塩化メチレン100mlに溶解した後、氷冷攪拌下に二炭酸ジ-*tert*-ブチル5.87gの塩化メチレン25ml溶液を滴下し、同条件下で30分間攪拌した後、室温で10時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物を酢酸エチル150mlに溶かし、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、淡褐色アモルファスの (R) - N - [2 - [7 - カルバモイル - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル] - 1 - メチルエチル] - N - [2 - (2 - エトキシフェノキシ) エチル] カルバミン酸 *t e r t* - ブチル 10.2 g を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.20 - 1.50 (m, 15H), 1.70 - 1.85 (m, 2H), 2.50 - 4.40 (m, 18H), 5.75 (br s, 1H), 6.63 (br s, 1H), 6.80 - 7.20 (m, 6H)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{27} = -50.4^\circ$  ( $c = 1.27$ , メタノール)

10

#### 実施例 1

(R) - 5 - [2 - [[2 - (2 - エトキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド (化合物 B)

15 (R) - N - [2 - [7 - カルバモイル - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル] - 1 - メチルエチル] - N - [2 - (2 - エトキシフェノキシ) エチル] カルバミン酸 *t e r t* - ブチル 4.93 g をメタノール 150 ml に溶かし、10%パラジウム炭素 490 mg およびギ酸アンモニウム 2.96 g を加え、36 時間加熱還流した。冷後、不溶物をろ去し、減圧下に溶媒を留去後、残留物をメタノール 150 ml に溶かし、10%  
20 パラジウム炭素 490 mg およびギ酸アンモニウム 2.96 g を加え、24 時間加熱還流した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶かし、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、白色アモルファスの (R) - N - [2 - [7 - カルバモイル - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - 1 - メチルエチル] - N - [2 - (2 - エトキシフェノキシ) エチル] カルバミン酸 *t e r t* - ブチル 4.55 g を得た。

25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.05 - 1.50 (m, 15H), 1.90 - 2.10 (m, 2H), 2.7

0-3.00 (m, 3H), 3.30-3.75 (m, 4H), 3.80-4.65 (m, 7H), 5.75-5.95 (m, 1H), 6.40-6.65 (m, 2H), 6.75-7.55 (m, 7H)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{30} = -47.8^\circ$  (c=1.05, メタノール)

5

(R)-N-[2-[7-カルバモイル-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-5-イル]-1-メチルエチル]-N-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル 4.45 g をイソプロパノール 50 ml に溶かし、氷冷撹拌下に濃塩酸 25 ml を少量ずつ加えた後、室温で3時間撹拌した。反応混合物に、氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=20/1）で精製し、白色アモルファスの (R)-5-[2-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-7-カルボキサミド 1.27 g を得た。更に、分離精製できなかった混合物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/エタノール=7/1）で精製し、先に精製した化合物と合わせて白色アモルファスの (R)-5-[2-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-7-カルボキサミド 2.39 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.11 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.70-3.20 (m, 6H), 3.52 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.93 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.00-4.20 (m, 2H), 4.38 (t, J=7.0 Hz, 2H), 5.90 (br s, 1H), 6.38 (br s, 1H), 6.49 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.75-6.95 (m, 4H), 7.11 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.



4 Hz, 1 H)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{30} = -15.5^\circ$  ( $c = 1.02$ , メタノール)

## 実施例 2

- 5 (R)-5-[2-[[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (化合物Bの塩酸塩)

(R)-5-[2-[[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-7-カルボキサミド 862 mg をエタノール 5 ml に溶かし、2 規定塩酸 985  $\mu$ l を加えた後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をエタノール 3 ml に溶解後、酢酸エチル 12 ml を加えた。放置後、析出結晶をろ取し、(R)-5-[2-[[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 821 mg を得た。

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.19 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H), 1.26 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.70-1.85 (m, 2 H), 2.65-2.80 (m, 1 H), 3.20-3.55 (m, 5 H), 3.64 (br s, 1 H), 4.02 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 4.20-4.40 (m, 4 H), 4.55 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1 H), 6.45 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H), 6.85-7.15 (m, 5 H), 7.36 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H), 7.49 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H), 7.60 (br s, 1 H), 7.99 (br s, 1 H), 9.05-9.30 (m, 2 H)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{30} = -7.8^\circ$  ( $c = 1.16$ , メタノール)

25

## 実施例 3

ピバル酸 (R)-3-[7-カルバモイル-5-[2-[[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-1-イル]プロピル (化合物C)

(R) - N - [ 2 - [ 7 - カルバモイル - 1 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 - メチルエチル ] - N - [ 2 - ( 2 - エトキシフェノキシ ) エチル ] カルバミン酸 *tert* - ブチル 6 . 24 g を乾燥ピリジン 9 . 4 ml に溶かし、ピバル酸クロリド 1 . 54 ml を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1 / 1）で精製し、無色アモルファスのピバル酸 (R) - 3 - [ 5 - [ 2 - [ N - ( *tert* - ブトキシカルボニル ) - N - [ 2 - ( 2 - エトキシフェノキシ ) エチル ] アミノ ] プロピル ] - 7 - カルバモイル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ] プロピル 4 . 30 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  ppm :

1 . 15 - 1 . 50 ( m , 24 H ) , 1 . 85 - 2 . 00 ( m , 2 H ) , 2 . 55 - 3 . 20 ( m , 6 H ) , 3 . 30 - 3 . 60 ( m , 4 H ) , 3 . 85 - 4 . 40 ( m , 7 H ) , 5 . 52 ( b r s , 1 H ) , 6 . 80 - 7 . 40 ( m , 7 H )

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{27} = -38.3^\circ$  (  $c = 1.03$  , メタノール )

ピバル酸 (R) - 3 - [ 5 - [ 2 - [ N - ( *tert* - ブトキシカルボニル ) - N - [ 2 - ( 2 - エトキシフェノキシ ) エチル ] アミノ ] プロピル ] - 7 - カルバモイル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル ] プロピル 8 . 53 g をメタノール 280 ml に溶かした後、10%パラジウム炭素 853 mg およびギ酸アンモニウム 3 . 97 g を加え、13時間加熱還流した。触媒をろ去後、減圧下に溶媒を留去し、淡緑色アモルファスのピバル酸 (R) - 3 - [ 5 - [ 2 - [ N - ( *tert* - ブトキシカルボニル ) - N - [ 2 - ( 2 - エトキシフェノキシ ) エチル ] アミノ ] プロピル ] - 7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 1 - イル ] プロピル 8 . 20 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  ppm :

1. 05-1. 50 (m, 24 H), 1. 90-2. 10 (m, 2 H), 2. 70-3. 05 (m, 2 H), 3. 30-3. 75 (m, 2 H), 3. 85-4. 70 (m, 9 H), 5. 66 (b r s, 1 H), 6. 35-6. 50 (m, 2 H), 6. 75-7. 55 (m, 7 H)

5 比旋光度:  $[\alpha]_D^{27} = -44.5^\circ$  ( $c = 1.06$ , メタノール)

ピバル酸 (R) - 3 - [5 - [2 - [N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - N - [2 - (2 - エトキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 7 - カルバモイル - 1 H - インドール - 1 - イル] プロピル 7. 81 g をイソプロパノール 78 ml に溶かした後、氷冷攪拌下に濃塩酸 39 ml を 10 分間かけて滴下し、室温で 4 時間攪拌した。氷冷攪拌下、反応混合物に炭酸水素ナトリウム粉末を pH 8 になるまで加えた後、水 200 ml で希釈後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をアミノ  
15 プロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製後、ジエチルエーテル/ヘキサン = 2/1 より再結晶し、無色透明結晶のピバル酸 (R) - 3 - [7 - カルバモイル - 5 - [2 - [[2 - (2 - エトキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1 H - インドール - 1 - イル] プロピル 5. 21 g を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 11 (d,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 3 H), 1. 21 (s, 9 H), 1. 27 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 3 H), 1. 95-2. 10 (m, 2 H), 2. 75 (dd,  $J = 13.6, 6.4 \text{ Hz}$ , 1 H), 2. 85 (dd,  $J = 13.6, 6.6 \text{ Hz}$ , 1 H), 2. 95-3. 10 (m, 3 H), 3. 85-4. 00 (m, 4 H),  
25 4. 00-4. 20 (m, 2 H), 4. 35-4. 45 (m, 2 H), 5. 55-5. 65 (b r s, 1 H), 6. 05-6. 20 (b r s, 1 H), 6. 47 (d,  $J = 3.2 \text{ Hz}$ , 1 H), 6. 75-6. 95 (m, 4 H), 7. 06 (d,  $J = 3.2 \text{ Hz}$ , 1 H), 7. 21 (d,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 1 H), 7. 54 (d,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 1 H)

比旋光度： $[\alpha]_D^{27} = -15.8^\circ$  ( $c = 1.06$ , メタノール)

#### 実施例 4

(R) - N - [ 2 - [ 7 - カルバモイル - 1 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) -  
 5 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 - メチルエチル ] - N -  
 [ 2 - ( 2 - エトキシフェノキシ ) エチル ] カルバミン酸 *tert* - ブチルの代  
 わりに (R) - N - [ 2 - [ 7 - カルバモイル - 1 - ( 3 - ヒドロキシプロピル )  
 - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル ] - 1 - メチルエチル ] - N  
 - [ 2 - [ 2 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロ ) エトキシフェノキシ ] エチル ] カ  
 10 ルバミン酸 *tert* - ブチルを用いて、実施例 3 と同様の方法により以下の化合  
 物を製造した。

ピバル酸 (R) - 3 - [ 7 - カルバモイル - 5 - [ 2 - [ [ 2 - [ 2 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ ) フェノキシ ] エチル ] アミノ ] プロピル ] - 1 H -  
 15 インドール - 1 - イル ] プロピル (化合物 D)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 11 (d,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 3H), 1. 21 (s, 9H), 2. 00 - 2.  
 10 (m, 2H), 2. 73 (dd,  $J = 13.5, 6.5 \text{ Hz}$ , 1H), 2.  
 84 (dd,  $J = 13.5, 6.8 \text{ Hz}$ , 1H), 2. 95 - 3. 15 (m, 3  
 20 H), 3. 90 - 4. 00 (m, 2H), 4. 00 - 4. 30 (m, 4H), 4.  
 35 - 4. 45 (m, 2H), 5. 73 (br s, 1H), 6. 10 (br s,  
 1H), 6. 47 (d,  $J = 3.2 \text{ Hz}$ , 1H), 6. 80 - 7. 05 (m, 4  
 H), 7. 07 (d,  $J = 3.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 19 (d,  $J = 1.4 \text{ Hz}$ ,  
 1H), 7. 54 (d,  $J = 1.4 \text{ Hz}$ , 1H)

25 比旋光度： $[\alpha]_D^{27} = -17.5^\circ$  ( $c = 0.79$ , メタノール)

#### 実施例 5

ピバル酸 (R) - 3 - [ 7 - カルバモイル - 5 - [ 2 - [ [ 2 - ( 2 - エトキシ  
フェノキシ ) エチル ] アミノ ] プロピル ] - 1 H - インドール - 1 - イル ] プロ

ピル塩酸塩 (化合物Cの塩酸塩)

- ピバル酸 (R) - 3 - [7-カルバモイル-5 - {2 - [ [2 - (2-エトキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1 H-インドール-1-イル] プロピル 6.07 g のエタノール 58 ml 溶液に、氷冷攪拌下、1 規定塩酸 11.6 ml を滴下し、同条件下に 15 分間攪拌した。減圧下に反応混合物を濃縮後、残留物にエタノールを加え、水を共沸除去した。残留物をエタノール 6 ml に溶かし、酢酸エチル 60 ml を加え、室温で 16 時間静置し、無色透明結晶の粗結晶 5.14 g を得た。同様にして得た別ロットの粗結晶と合わせた粗結晶 8.12 g をエタノール/酢酸エチル = 15/1 より再結晶し、無色透明結晶のピバル酸 (R) - 3 - [7-カルバモイル-5 - {2 - [ [2 - (2-エトキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1 H-インドール-1-イル] プロピル塩酸塩 7.46 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.21 (s, 9H), 1.29 (t,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 3H), 1.45 (d,  $J=6.5\text{ Hz}$ , 3H), 1.95-2.10 (m, 2H), 3.12 (dd,  $J=14.0, 7.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.30-3.60 (m, 3H), 3.85-4.05 (m, 5H), 4.30-4.50 (m, 4H), 5.87 (s, 1H), 6.40 (d,  $J=3.2\text{ Hz}$ , 1H), 6.80-7.00 (m, 4H), 7.05 (d,  $J=3.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.33 (d,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.36 (s, 1H), 7.50 (d,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 1H), 9.10-9.30 (br s, 1H), 9.50-9.65 (br s, 1H)  
比旋光度:  $[\alpha]_D^{28} = -7.0^\circ$  ( $c=1.22$ , メタノール)

## 参考例 5

- 25 2-エチル酪酸 (R) - 3 - [7-カルバモイル-5 - {2 - [ [2 - [2 - (2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチル] アミノ] プロピル] - 1 H-インドール-1-イル] プロピル (化合物 a)

(R) - 5 - [2 - [ [2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチル] アミノ] プロピル] - 1 - (3-ヒドロキシプロピル) - 2,

3-ジヒドロ-1*H*-インドール-7-カルボキサミド 3.0 g の塩化メチレン 50 ml 溶液に、氷冷下に二炭酸ジ-*tert*-ブチル 1.32 g を加え、30 分間攪拌した後、室温にて一夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチル 50 ml に溶かし、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、淡褐色アモルファスの (*R*)-*N*-[2-[7-カルバモイル-1-(3-ヒドロキシプロピル)-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インドール-5-イル]-1-メチルエチル]-*N*-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル 2.99 g を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.20-1.50 (m, 12H), 1.70-1.85 (m, 2H), 2.50-4.50 (m, 18H), 5.89 (br s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.80-7.20 (m, 6H)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -41.6^\circ$  ( $c = 1.12$ , メタノール)

15

(*R*)-*N*-[2-[7-カルバモイル-1-(3-ヒドロキシプロピル)-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インドール-5-イル]-1-メチルエチル]-*N*-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル 12.0 g とギ酸アンモニウム 12.7 g をメタノール 300 ml に溶かし、10%パラジウム炭素 1.20 g を注意深く加え、一夜加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、アモルファスの (*R*)-*N*-[2-[7-カルバモイル-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1*H*-インドール-5-イル]-1-メチルエチル]-*N*-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル 12.2 g を得た。

25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.4 (m, 12H), 1.95-2.1 (m, 2H), 2.7-3.0 (m, 2H), 3.25-3.7 (m, 4H), 3.8-4.2 (m, 3H),

4. 3-4. 6 (m, 4 H), 5. 91 (br s, 1 H), 6. 45-6. 6 (m, 2 H), 6. 75-7. 6 (m, 7 H)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{27} = -44.5^\circ$  (c = 1.11, メタノール)

- 5 (R)-N-[2-[7-カルバモイル-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1 H-インドール-5-イル]-1-メチルエチル]-N-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル 2.00 g を乾燥ピリジン 3 ml に溶かし、2-エチル酪酸およびオキサリルクロリドより調製した2-エチル酪酸クロリド 0.54 g を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=2／1）で精製し、白色アモルファスの2-エチル酪酸 (R)-3-[5-[2-[N-(*tert*-ブトキシカルボニル)-N-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]プロピル]-7-カルバモイル-1 H-インドール-1-イル]プロピル 1.66 g を得た。
- 15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 6 H), 1.10-1.40 (m, 12 H), 1.45-1.70 (m, 4 H), 1.90-2.10 (m, 2 H), 2.15-2.30 (m, 1 H), 2.70-3.00 (m, 2 H), 3.30-3.70 (m, 2 H), 3.80-4.70 (m, 7 H), 4.36 (q, J = 8.4 Hz, 2 H), 5.62 (br s, 1 H), 6.40-6.50 (m, 2 H), 6.85-7.40 (m, 6 H), 7.45-7.55 (m, 1 H)
- 20

- 25 比旋光度:  $[\alpha]_D^{31} = -41.8^\circ$  (c = 0.99, メタノール)

2-エチル酪酸 (R)-3-[5-[2-[N-(*tert*-ブトキシカルボニル)-N-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]プロピル]-7-カルバモイル-1 H-インドール-1-イル]

プロピル 1.56 g をイソプロパノール 10 ml に溶かし、氷冷攪拌下、濃塩酸 5.0 ml を滴下後、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝20／1）で精製後、ジエチルエーテル－ヘキサンより再結晶し、白色結晶の 2-エチル酪酸 (R) - 3 - [7-カルバモイル-5 - [2 - [ [2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチル] アミノ] プロピル] - 1 H-インドール-1-イル] プロピル 1.10 g を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.90 (t,  $J=7.4\text{ Hz}$ , 6H), 1.11 (d,  $J=6.2\text{ Hz}$ , 3H), 1.45-1.70 (m, 4H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.65-2.90 (m, 2H), 2.95-3.15 (m, 3H), 3.99 (t,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 2H), 4.00-4.30 (m, 4H), 4.41 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 2H), 5.64 (br s, 1H), 6.07 (br s, 1H), 6.47 (d,  $J=3.2\text{ Hz}$ , 1H), 6.80-7.05 (m, 4H), 7.08 (d,  $J=3.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.19 (d,  $J=1.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.54 (d,  $J=1.6\text{ Hz}$ , 1H)  
 比旋光度:  $[\alpha]_D^{30} = -16.4^\circ$  ( $c=1.00$ , メタノール)

20

#### 参考例 6

2-エチル酪酸クロリドの代わりに相当する酸ハライドを用いて、参考例 5 と同様の方法により以下の化合物を製造した。

25 2, 2-ジメチル吉草酸 (R) - 3 - [7-カルバモイル-5 - [2 - [ [2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチル] アミノ] プロピル] - 1 H-インドール-1-イル] プロピル (化合物 b)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.90 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 3H), 1.11 (d,  $J=6.2\text{ Hz}$ , 3H),



1. 18 (s, 9H), 1. 19–1. 28 (m, 2H), 1. 49–1. 53 (m, 2H), 2. 03–2. 06 (m, 2H), 2. 73 (dd,  $J=13.5, 6.5$  Hz, 1H), 2. 84 (dd,  $J=13.5, 6.8$  Hz, 1H), 3. 00–3. 10 (m, 3H), 3. 96 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 4. 07–4. 23 (m, 4H), 4. 40 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 5. 66 (br s, 1H), 6. 09 (br s, 1H), 6. 47 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 6. 84–7. 03 (m, 4H), 7. 07 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 7. 19 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7. 54 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H)
- 10 比旋光度:  $[\alpha]_D^{30} = -16.2^\circ$  ( $c=0.82$ , メタノール)

$\alpha, \alpha$ -ジメチルフェニル酢酸(R)-3-[7-カルバモイル-5-[2-[[2-[[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]プロピル]-1*H*-インドール-1-イル]プロピル (化合物c)

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:
1. 10 (d,  $J=6.2$  Hz, 3H), 1. 60 (s, 6H), 1. 80–1. 96 (m, 2H), 2. 71 (dd,  $J=13.7, 6.4$  Hz, 1H), 2. 82 (dd,  $J=13.5, 6.7$  Hz, 1H), 2. 96–3. 10 (m, 3H), 3. 90 (t, 2H), 4. 03–4. 28 (m, 6H), 5. 58 (br s, 1H), 6. 00 (br s, 1H), 6. 37 (d,  $J=3.1$  Hz, 1H), 6. 84–7. 03 (m, 4H), 6. 68 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 7. 19 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7. 54 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H)
- 20

比旋光度:  $[\alpha]_D^{29} = -13.7^\circ$  ( $c=1.15$ , メタノール)

25

2, 2-ジメチル酪酸(R)-3-[7-カルバモイル-5-[2-[[2-[[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]プロピル]-1*H*-インドール-1-イル]プロピル (化合物d)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.85 (t,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 3H), 1.12 (d,  $J=6.2\text{ Hz}$ , 3H),  
1.17 (s, 6H), 1.57 (q,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 4H), 2.00–2.  
10 (m, 2H), 2.70–2.90 (m, 2H), 2.95–3.15 (m,  
3H), 3.97 (t,  $J=6.2\text{ Hz}$ , 2H), 4.00–4.40 (m, 4  
5 H), 4.40 (t,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 2H), 5.70 (br s, 1H),  
6.12 (br s, 1H), 6.47 (d,  $J=3.2\text{ Hz}$ , 1H), 6.8  
0–7.05 (m, 4H), 7.07 (d,  $J=3.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.19  
(d,  $J=1.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.54 (d,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 1H)  
比旋光度:  $[\alpha]_D^{31} = -15.4^\circ$  ( $c=1.00$ , メタノール)

10

## 試験例 1

 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体遮断作用測定試験

ウイスター系雄性ラット (約300~350 g) より睾丸側から約1.5 cm  
の長さで輸精管を摘出し、血管および結合組織を取り除いた後、10 ml の k r  
15 e b s-H e n s e l e i t 液を満たしたマグヌス槽に37℃、95%の酸素と  
5%の炭酸ガスを含む混合気体通気下で静止時1 gの張力で懸垂した。プロプラ  
ノロール-ヨヒンビン混合液 (最終濃度: プロプラノロール1  $\mu\text{M}$ , ヨヒンビン  
0.1  $\mu\text{M}$ ) を添加し、30分後に最終濃度10  $\mu\text{M}$  のノルエピネフリンを添加  
し、収縮がピークになった後洗浄した。この操作を数回繰り返した後、収縮の高  
20 さが安定したら、被験化合物を含む溶液を30分前処置し、10  $\mu\text{M}$  ノルエピネ  
フリン添加による収縮高を測定した。被験薬物非添加時の10  $\mu\text{M}$  ノルエピネ  
フリンによる収縮を100%とし、この収縮を50%阻害するときの被験化合物の  
濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) を求め、被験化合物の  $\alpha_1$ -アドレナリン受容体遮断作用の指標  
とした。その結果は表1の通りである。

25

[表 1]

試験化合物	I C <sub>50</sub> (nM)
化合物 A	2. 7
化合物 B の塩酸塩	4. 3
塩酸ブナゾシン	3 1 5

## 試験例 2

## 房水中薬物濃度測定試験（その 1）

## 5 (1) 方法

- 日本白色家兎（体重 3 k g 前後、日本 S L C 製）に (R) - 5 - [ 2 - [ [ 2 - ( 2 - エトキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 1 - ( 3 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド塩酸塩（化合物 B の塩酸塩）の 0. 1 % 溶液 5 0  $\mu$  l を点眼し、経時的に房水を採取した。この房水 0. 1 m l に内部標準物質 [ (R) - 3 - クロロ - 1 - ( 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - [ 2 - [ [ 2 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチル] アミノ] プロピル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド] 1 0 n g を添加し、0. 1 M リン酸緩衝液 (p H 7. 6) および塩化ナトリウム約 1 g を加え、ジエチルエーテル 5 m l にて抽出した。ジエチルエーテル層を分離し、
- 15 窒素気流下にて溶媒を留去した後、残留物を移動相 2 0 0  $\mu$  l に溶解し、その 1 0 0  $\mu$  l を高速液体クロマトグラフィーに注入後、下記の条件にて測定し、化合物 B を定量した。その結果は表 2 の通りである。

## (2) 測定条件

使用カラム：I n e r t s i l O D S - 3 ( 4. 6  $\times$  2 5 0 m m )

- 20 移動相：アセトニトリル / 0. 1 % リン酸 + 2 m M ラウリル硫酸ナトリウム = 1 : 1

カラム温度：5 0  $^{\circ}$ C

流速：1. 0 m l / 分

蛍光検出法：励起波長 2 7 0 n m, 蛍光波長 4 3 5 n m

[表 2]

測定化合物	薬物濃度 (n g / m l)		
	20 分後	2 時間後	6 時間後
化合物 B	2	20	8

## 試験例 3

## 5 体内酵素による加水分解率測定試験

## (3) 方法

- ウイスター系雄性ラットよりヘパリン血として採血した全血 0.5 ml に  
 (R) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - [2 - [ [2 - [2 - (2, 2,  
 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチル] アミノ] プロピル] - 1 H -  
 10 インドール - 7 - カルボキサミド (化合物 A) の各種カルボン酸エステル誘導体  
 1  $\mu$  g および内部標準物質 [ (R) - 3 - クロロ - 1 - (3 - ヒドロキシプロピ  
 ル) - 5 - [2 - [ [2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノ  
 キシ] エチル] アミノ] プロピル] - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド]  
 1  $\mu$  g を添加し、37℃でインキュベートした。15分、30分、1時間および  
 15 2時間後にそれぞれエステラーゼ阻害剤として 0.7 M フッ化ナトリウム水溶液  
 0.5 ml を加え反応を停止した後、0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.6) およ  
 び塩化ナトリウム約 1 g を加え、ジエチルエーテル 5 ml にて抽出した。ジエチ  
 ルエーテル層を分離し、窒素気流下にて溶媒を留去した後、残留物を移動相 30  
 0  $\mu$  l に溶解し、その 10  $\mu$  l を高速液体クロマトグラフィーに注入後、下記の  
 20 条件にて測定し、被験化合物および化合物 A を定量した。その結果は表 3 の通り  
 である。

## (2) 測定条件

使用カラム: Inertsil ODS-3 (4.6 × 250 mm)

移動相: アセトニトリル / 20 mM 酢酸緩衝液 (pH 5.0) = 40 : 60

- 25 カラム温度: 50℃

流速: 1.0 ml / 分

蛍光検出法：励起波長 270 nm, 蛍光波長 435 nm

[表 3]

試験化合物	分解率 (%)			
	15分後	30分後	1時間後	2時間後
化合物 D	54.8	67.1	86.5	98.6
化合物 a	8.4	12.0	12.6	25.2
化合物 b	2.2	3.8	7.5	10.2
化合物 c	0.6	1.6	3.2	3.7
化合物 d	2.1	5.6	8.4	21.7

## 5 試験例 4

### 房水中薬物濃度測定試験 (その 2)

#### (1) 方法

日本白色家兎 (体重 3 kg 前後、日本 S L C 製) にピバル酸 (R) - 3 - [7-カルバモイル-5-[2-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-1-イル]プロピル塩酸塩 (化合物 C の塩酸塩) の 0.1% 溶液 50  $\mu$ l を点眼し、経時的に房水を採取した。この房水 0.1 ml に内部標準物質 [(R) - 3 - クロロ-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-カルボキサミド] 10 ng を添加し、0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.6) および塩化ナトリウム約 1 g を加え、ジエチルエーテル 5 ml にて抽出した。ジエチルエーテル層を分離し、窒素気流下にて溶媒を留去した後、残留物を移動相 200  $\mu$ l に溶解し、その 100  $\mu$ l を高速液体クロマトグラフィーに注入後、下記の条件にて測定し、化合物 C および (R) - 5 - [2-[2-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 B) を定量した。その結果は表 4 の通りである。

## (2) 測定条件

使用カラム：Inertsil ODS-3 (4.6×250 mm)

移動相：アセトニトリル／0.1%リン酸＋2 mMラウリル硫酸ナトリウム＝1：1

5 カラム温度：50℃

流速：1.0 ml／分

蛍光検出法：励起波長270 nm，蛍光波長435 nm

[表4]

測定化合物	薬物濃度 (ng/ml)		
	20分後	2時間後	6時間後
化合物B	140	546	136
化合物C	<1	<1	<1

10

## 試験例5

## 安定性試験

pH5.0の0.1M酢酸緩衝液に被験化合物を溶解し0.1%溶液を調製した後、暗所にて40℃、50℃、60℃または70℃でそれぞれ28日間放置した。その結果は表5の通りである。

15

[表5]

測定化合物	存在率 (%)			
	40℃	50℃	60℃	70℃
化合物D	99.9	99.7	99.5	98.9
化合物A	0.1	0.3	0.5	1.1

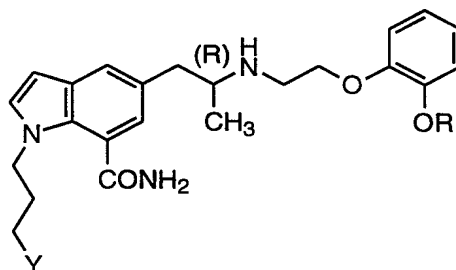
## 試験例6

20 急性毒性試験

- 7週齢SD系雄性ラット5匹（体重190～210g）を18時間絶食後、ピ  
バル酸（R）-3-[7-カルバモイル-5-[2-[[2-(2-エトキシフ  
エノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-1*H*-インドール-1-イル]プロピ  
ル塩酸塩を0.5%メチルセルロース水溶液に100mg/mlの濃度で懸濁し、  
5 1000mg/kgの用量で経口的に単回投与した。その結果、投与後24時間  
において死亡例は観察されなかった。

## 請求の範囲

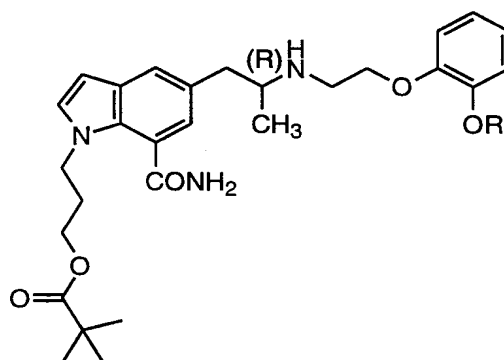
## 1. 一般式



- 5 (式中のRはエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、Yは水酸基またはピバロイルオキシ基、但し、Rが2, 2, 2-トリフルオロエチル基である場合、Yはピバロイルオキシ基であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

10

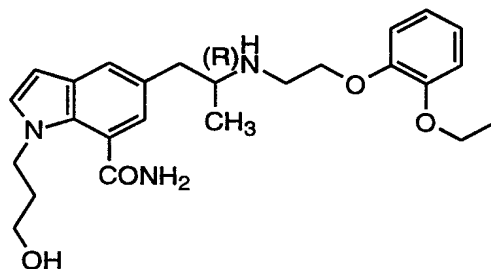
## 2. 一般式



- (式中のRはエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示す)で表される請求項1記載のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- 15

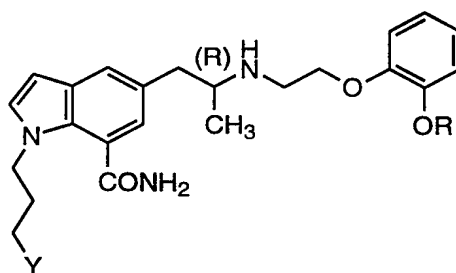
## 3. 式





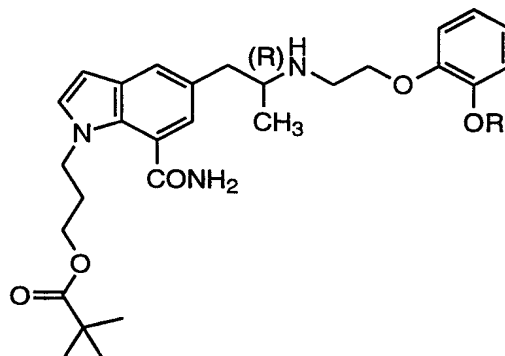
(式中の (R) が付された炭素原子は R 配置の炭素原子を示す) で表される請求項 1 記載のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 5 4. 一般式



(式中の R はエチル基または 2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、Y は水酸基またはピバロイルオキシ基、但し、R が 2, 2, 2-トリフルオロエチル基である場合、Y はピバロイルオキシ基であり、(R) が付された炭素原子は R 配置の炭素原子を示す) で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩からなる医薬品組成物。

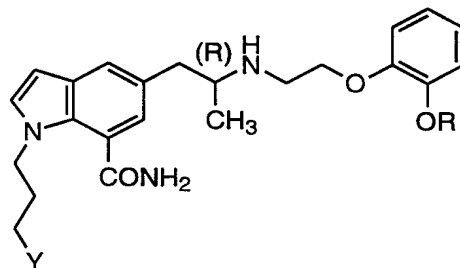
#### 5. 一般式



(式中の R はエチル基または 2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、(R) が付された炭素原子は R 配置の炭素原子を示す) で表されるインドール誘導体ま

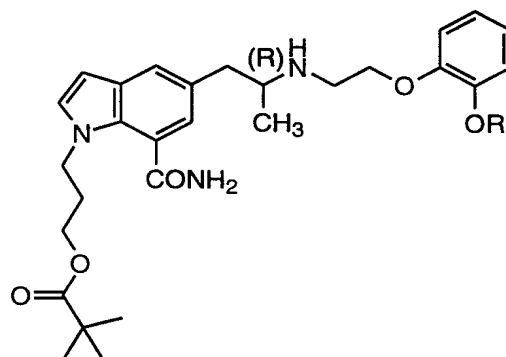
たはその薬理学的に許容される塩からなる請求項4記載の医薬品組成物。

6. 一般式



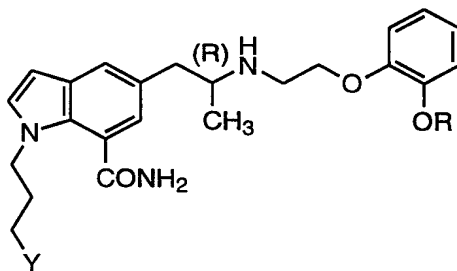
- 5 (式中のRはエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、Yは水酸基またはピバロイルオキシ基、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する眼圧降下剤。

10 7. 一般式



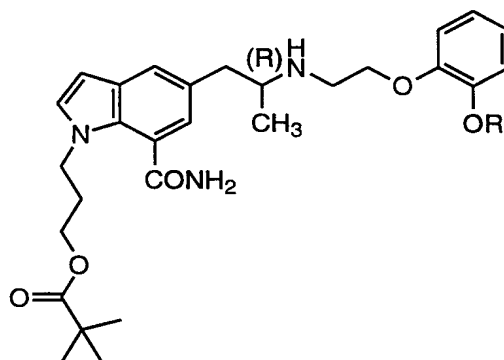
- 15 (式中のRはエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項6記載の眼圧降下剤。

8. 一般式



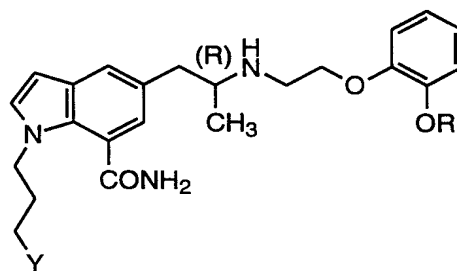
- (式中の R はエチル基または 2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、Y は水酸基またはピバロイルオキシ基、(R) が付された炭素原子は R 配置の炭素原子を示す) で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する緑内障または高眼圧症の予防または治療剤。

#### 9. 一般式



- (式中の R はエチル基または 2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、(R) が付された炭素原子は R 配置の炭素原子を示す) で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求項 8 記載の緑内障または高眼圧症の予防または治療剤。

#### 10. 一般式

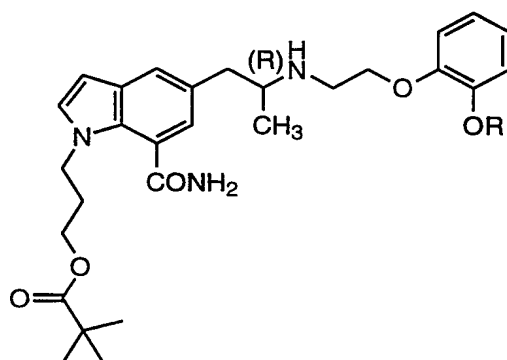


15

(式中の R はエチル基または 2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、Y は水

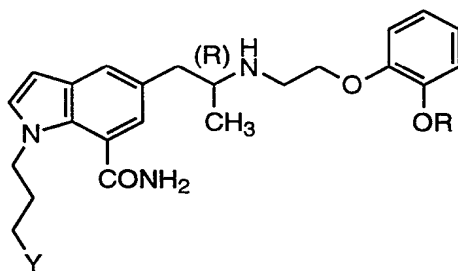
酸基またはピバロイルオキシ基、(R) が付された炭素原子は *R* 配置の炭素原子を示す) で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することによる緑内障または高眼圧症の予防または治療方法。

### 5 1 1. 一般式



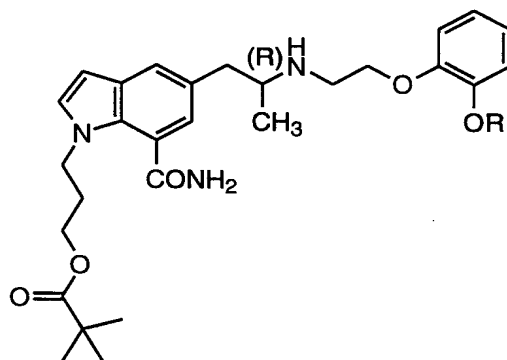
(式中の R はエチル基または 2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、(R) が付された炭素原子は *R* 配置の炭素原子を示す) で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することによる請求項 10 記載の緑内障または高眼圧症の予防または治療方法。

### 1 2. 一般式



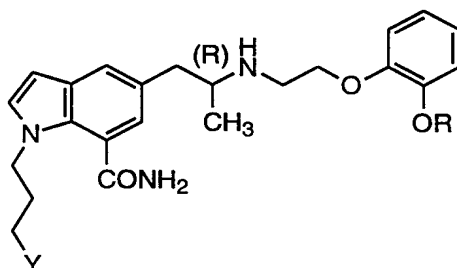
(式中の R はエチル基または 2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、Y は水酸基またはピバロイルオキシ基、(R) が付された炭素原子は *R* 配置の炭素原子を示す) で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の緑内障または高眼圧症の予防または治療用の製剤の製造のための使用。

### 1 3. 一般式



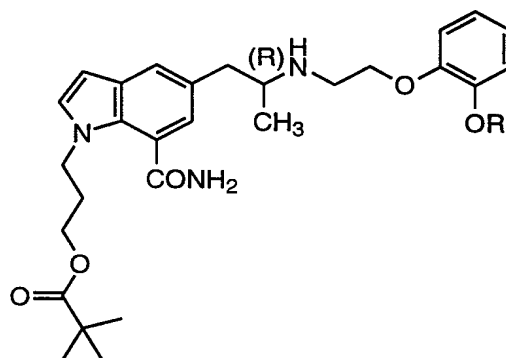
- (式中の R はエチル基または 2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、(R) が付された炭素原子は R 配置の炭素原子を示す) で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の請求項 12 記載の緑内障または高眼圧症の
- 5 予防または治療用の製剤の製造のための使用。

#### 14. 一般式



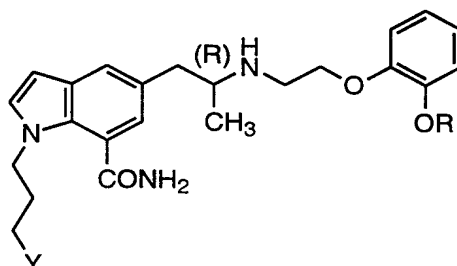
- (式中の R はエチル基または 2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、Y は水
- 10 酸基またはピバロイルオキシ基、(R) が付された炭素原子は R 配置の炭素原子を示す) で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の緑内障または高眼圧症の予防または治療剤としての使用。

#### 15. 一般式



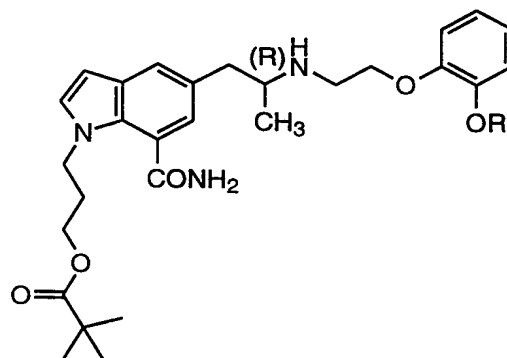
(式中のRはエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の請求項14記載の緑内障または高眼圧症の  
5 予防または治療剤としての使用。

#### 16. 一般式



(式中のRはエチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、Yは水  
10 酸基またはピバロイルオキシ基、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を薬剤の有効成分として使用することを特徴とする緑内障または高眼圧症の予防または治療用の薬剤の製造方法。

#### 15 17. 一般式



- (式中の R はエチル基または 2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、(R) が付された炭素原子は R 配置の炭素原子を示す) で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を薬剤の有効成分として使用することを特徴とする請求項 16 記載の緑内障または高眼圧症の予防または治療用の薬剤の製造方法。
- 5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00732

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>6</sup> C07D209/08, A61K31/40		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>6</sup> C07D209/08, A61K31/40		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA, REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 7-330726, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 December, 1995 (19. 12. 95), Full text (Family: none)	1-4 5-9, 12, 13, 16, 17
X Y	JP, 7-330725, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 December, 1995 (19. 12. 95), Full text (Family: none)	1-4 5-9, 12, 13, 16, 17
X Y	JP, 6-220015, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 9 August, 1994 (09. 08. 94), Full text & EP, 600675, A1 & CA, 2110454, A & US, 5387603, A	1-4 5-9, 12, 13, 16, 17
Y	MORIYAMA Nobuo et al., "KMD-3213, a novel $\alpha$ 1A- adrenoceptor antagonist, potently inhibits the functional $\alpha$ 1-adrenoceptor in human prostate", Eur. J. Pharmacol., (1997), 331 (1), pp.39-42	5-9, 12, 13, 16, 17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 20 April, 1999 (20. 04. 99)		Date of mailing of the international search report 11 May, 1999 (11. 05. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00732

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	YAMAGUCHI Ryoichi et al., "Effect of KMD-3213, an $\alpha$ 1a-adrenoceptor-selective antagonist, on the contractions of rabbit prostate and rabbit and rat aorta", Eur. J. Pharmacol., (1996), 315 (1), pp.73-9	5-9, 12, 13, 16, 17
Y	SHIBATA Katsushi et al., "KMD-3213, a novel, potent, $\alpha$ 1a-adrenoceptor-selective antagonist: Characterization using recombinant human $\alpha$ 1-adrenoceptors and native tissues", Mol. Pharmacol., (1995), 48(2), pp.250-8	5-9, 12, 13, 16, 17
Y	JP, 9-12563, A (Toyobo Co., Ltd.), 14 January, 1997 (14. 01. 97), Full text (Family: none)	5-9, 12, 13, 16, 17
Y	JP, 8-143557, A (Toyobo Co., Ltd.), 4 June, 1996 (04. 06. 96), Full text (Family: none)	5-9, 12, 13, 16, 17
Y	JP, 3-20219, A (Allergan, Inc.), 29 January, 1991 (29. 01. 91), Full text & EP, 399791, A & CA, 2014036, A & US, 5021410, A	5-9, 12, 13, 16, 17

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00732

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10, 11, 14, 15

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Inventions as set forth in claims 10, 11, 14 and 15 fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int.Cl<sup>6</sup> C07D209/08, A61K31/40

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int.Cl<sup>6</sup> C07D209/08, A61K31/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP, 7-330726, A (キッセイ薬品工業株式会社), 1 9. 12月. 1995 (19. 12. 95), 全文 (ファミリーなし)	1-4 5-9, 12, 13, 16, 17
X Y	JP, 7-330725, A (キッセイ薬品工業株式会社), 1 9. 12月. 1995 (19. 12. 95), 全文 (ファミリーなし)	1-4 5-9, 12, 13, 16, 17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 04. 99

国際調査報告の発送日

11.05.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 6606

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 6-220015, A (キッセイ薬品工業株式会社), 9. 8月. 1994 (09. 08. 94), 全文& E P, 600675, A1&CA, 2110454, A& US, 5387603, A	1-4 5-9, 12, 13, 16, 17
Y	MORIYAMA Nobuo et al., "KMD-3213, a novel $\alpha$ 1A-adrenoceptor antagonist, potently inhibits the functional $\alpha$ 1- adrenoceptor in human prostate", Eur. J. Pharmacol., (1997), 331 (1), pp. 39-42	5-9, 12, 13, 16, 17
Y	YAMAGUCHI Ryoichi et al., "Effect of KMD-3213, an $\alpha$ 1a- adrenoceptor-selective antagonist, on the contractions of rabbit prostate and rabbit and rat aorta", Eur. J. Pharmacol., (1996), 315(1), pp. 73-9	5-9, 12, 13, 16, 17
Y	SHIBATA Katsushi et al., "KMD-3213, a novel, potent, $\alpha$ 1a- adrenoceptor-selective antagonist: Characterization using recombinant human $\alpha$ 1-adrenoceptors and native tissues", Mol. Pharmacol., (1995), 48(2), pp. 250-8	5-9, 12, 13, 16, 17
Y	J P, 9-12563, A (東洋紡績株式会社), 14. 1月. 1 997 (14. 01. 97), 全文 (ファミリーなし)	5-9, 12, 13, 16, 17
Y	J P, 8-143557, A (東洋紡績株式会社), 4. 6月. 1 996 (04. 06. 96), 全文 (ファミリーなし)	5-9, 12, 13, 16, 17
Y	J P, 3-20219, A (アラーガン、インコーポレーテツ ド), 29. 1月. 1991 (29. 01. 91), 全文& E P, 399791, A&CA, 2014036, A& US, 5021410, A	5-9, 12, 13, 16, 17

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 10, 11, 14, 15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 10, 11, 14, 15 に記載された発明は人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。